

**Improvements in or relating to the separation of mixtures of substances****Patent number:** FR1099614**Publication date:** 1955-09-07**Inventor:** COMAR MICHEL**Applicant:****Classification:****- International:****- european:** A61K31/44; A61K35/78; B01D11/04T; C07K1/14**Application number:** FRD1099614 19540218**Priority number(s):** FRT1099614 19540218**Also published as:**

GB786284 (A)

**Report a data error here**

Abstract not available for FR1099614

Abstract of corresponding document: **GB786284**

A method of obtaining a multi-phase liquid system of artificial immiscibility the phases of which are suitable for use as selective solvents in the separation of substances, comprises selecting a solid, a dissolving liquid in which the solid is soluble, one or more non-dissolving liquids which are miscible with the dissolving liquid but not miscible with each other, and in which the solid is insoluble, and a standard relation of phase quantities, preparing a plurality of solutions of different proportions of the solid in the dissolving liquid, adding to each solution so much of the one or more non-dissolving liquids as to produce where possible a preliminary multi-phase system in which the quantities of the phases have the standard relation, and preparing the multi-phase liquid system by mixing the dissolving liquid, one or more non-dissolving liquids, and the solid in relative proportions which at least approximately correspond to the mean value of their relative proportions in each preliminary multi-phase system in which no crystallization of the solid and no chemical reactions between the constituents have been observed. A two-phase liquid system constituted by water, acetone and sodium chloride is used for the separation of ferric chloride from aluminium chloride, and ascorbic acid from glucose and saccharose. A two-phase system constituted by water, isopropyl alcohol and magnesium sulphate is used for the separation of lysine and arginine, aspartic acid and glutamic acid, extraction of adrenaline from an extract of suprarenal glands, separation of Vitamin B1 and B2. A two-phase system constituted by water, ethanol and ammonium sulphate is used to separate glycocoll and alanine. A two-phase system constituted by water, isopropanol and potassium chloride is used for the successive separation of glycocoll, alanine, valine, leucine and isoleucine; berberine and hydrastine in the form of their sulphates. A three-phase system constituted by water, acetone, petroleum ether and ammonium sulphate is used for the purification of insulin from pancreas extract, the purification of substances contained in liver tissue, the extraction of carotene from carrot pulp and chlorophyll from leaf pulp. Specification 733,617 is referred to.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**



## Perfectionnements aux procédés de séparation de mélanges de substances.

M. MICHEL COMAR résidant au Maroc.

Demandé le 18 février 1954, à 14<sup>h</sup> 37<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré le 23 mars 1955. — Publié le 7 septembre 1955.

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

Le demandeur a décrit dans des demandes de brevets antérieures un procédé de séparation de mélanges de substances, applicable par exemple à la purification de substances organiques et consistant à introduire dans un système liquide à deux phases, obtenu lui-même par mise en présence de deux liquides miscibles entre eux et d'un solide soluble dans l'un d'eux et insoluble dans l'autre, ou dans l'une des phases de ce système, mise ensuite au contact de l'autre, cette substance avec ses impuretés, ou ce mélange de substances, dans les conditions physiques (pH, température, etc.) requises assurant cette séparation.

La présente invention a pour objet, d'une part, de préciser les modalités d'application précises de ce procédé, à savoir d'indiquer par quel moyen pratique il est possible de déterminer qualitativement et quantitativement les constituants du système à deux phases et, d'autre part, de préciser le domaine d'application de ce procédé.

On va, à cet effet, illustrer les données générales ci-dessus par plusieurs exemples de fractionnement de substances de caractères physiques, chimiques ou physico-chimiques voisins, ces exemples étant choisis dans les chapitres les plus divers de la chimie, et en particulier dans ceux qui concernent la séparation de substances solubles dans l'eau, soit par leur nature même, soit en raison des conditions dans lesquelles elles se trouvent, ces substances étant présentes soit à l'état de substances déjà purifiées ou pures, soit sous forme de matières premières sur lesquelles il convient d'opérer les premiers fractionnements.

Pour chacun de ces exemples, on formulera d'abord la composition globale du système d'immiscibilité artificielle choisi, établi pour réaliser un équilibre optimum entre les deux phases, optimum confirmé par les épreuves au cours desquelles un volume quelconque d'une des phases est opposé à un volume quelconque de l'autre phase, sans que

ces volumes respectifs, après agitation et repos, se trouvent modifiés. Dans tous les exemples, les parties en poids et en volumes seront entre elles comme les grammes et les centimètres cubes.

Pour obtenir un tel système de phases immiscibles — cette immiscibilité étant le caractère nécessaire d'un tel système pour les opérations de contre-courant — on opère, selon l'invention, de la façon suivante : des quantités décroissantes d'une solution concentrée du solide dans le liquide solubilisant (par exemple l'eau et un sel soluble dans l'eau), sont additionnées de quantités croissantes du liquide solubilisant, et à chacun de ces mélanges de concentration décroissante en solide solubilisé, est ajouté de l'autre liquide dans lequel le solide est insoluble, jusqu'à obtenir une proportion de deux phases choisies comme type; en pratique, on choisit l'égalité des phases. On additionne d'une part les volumes des diverses solutions concentrées, d'autre part les volumes du liquide solubilisant, et enfin les divers volumes du liquide non solubilisant; et on en déduit la moyenne d'où l'on peut connaître par le calcul les proportions relatives du solide et des deux liquides.

De même, on répète les mêmes opérations en utilisant des mélanges à proportions inversement croissantes et décroissantes des deux liquides et en introduisant dans ces divers mélanges une solution concentrée du solide jusqu'à obtenir, comme plus haut, l'égalité des phases pour chacun de ces mélanges.

En calculant encore une moyenne entre les divers résultats, on obtient finalement une nouvelle proportion entre les trois constituants de l'I.A. On établit alors la moyenne du premier et du deuxième rapports et l'on obtient une formule qui, dans la plupart des cas, satisfait aux épreuves d'immiscibilité.

Tout ce qui précède n'est naturellement valable que si l'on réalise ces opérations entre les deux li-

mites de possibilité, à savoir à partir d'une concentration maximum en solide n'aboutissant pas à une cristallisation de celui-ci par l'apport du liquide non-solubilisant, et jusqu'à une autre concentration minimum en solide pour laquelle il n'est plus possible d'obtenir l'égalité des phases requise ici comme test. Cette définition des deux limites est essentielle.

On a constaté que l'on obtient le maximum de précision si l'on définit d'abord avec le maximum de précision ces deux limites extrêmes; naturellement, on a intérêt à multiplier le nombre de mesures entre ces deux limites, mais il reste possible de faire l'analyse précédente en sachant que l'optimum est déjà défini approximativement par l'essai moyen entre ces deux limites.

Le tableau suivant établi dans le cas du système alcool-isopropylique, eau, sulfate de sodium, rend compte des résultats obtenus dans ces deux séries d'opérations et des deux moyennes primaires d'où l'on tire la moyenne optimum.

Dans ces tableaux, on notera que les équilibres dans lesquels se produit une cristallisation du solide ne doivent pas être retenus; lorsque la cristallisation ne se produit plus, on entre dans les possibilités réelles d'un système d'I.A.; de même, à l'opposé, l'adjonction progressive du liquide, qui solubilise le solide, qui est miscible à l'autre liquide, aboutira à une impossibilité de réaliser l'équilibre de phases, pris ici comme équilibre type.

*Exemple A.* — Système sulfate de soude-eau-isopropanol à 35 °C.

$\text{SO}_4\text{Na}_2$  34,10 g. .... = 100 cm<sup>3</sup> à 35°  
Eau. 91 cm<sup>3</sup>.....

TABLEAU I

SOLUTION de $\text{SO}_4\text{Na}_2$	EAU	ISOPROPANOL
—	—	Cristaux
9,5	0,5	5,90
9	1	5,60
8,5	1,5	5,80
8	2	5,50
7,5	2,5	5,20
7	3	4,90
6,5	3,5	4,70
6	4	4,40
5,5	4,5	4,30
5	5	4,10
4,5	5,5	3,80
—	—	Impossible
TOTAUX: 81	39	57,70

TABLEAU II

ISOPROPANOL	EAU	SOLUTION de $\text{SO}_4\text{Na}_2$
—	—	Cristaux
8,5	1,5	13,20
8	2	12,00
7,5	2,5	10,80
7	3	9,70
6,5	3,5	9
6	4	8
5,5	4,5	7
5	5	6
4,5	5,5	5
4	6	4
—	—	Impossible
TOTAUX: 62,5	37,5	84,70

Constituants, l'eau étant ramenée à 1 et le sulfate en poids à sec.

	$\text{SO}_4\text{Na}_2$	EAU	ISOPROPANOL
TABLEAU I....	0,245	1	0,511
TABLEAU II....	0,252	1	0,545
Moyenne.....	0,2485	1	0,528

Vérification par synthèse : si l'on mélange 2,48 g de  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 5,28 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient deux phases de 7,4 cm<sup>3</sup> chacune; si l'on prélève 1 cm<sup>3</sup> de la phase supérieure et qu'on l'ajoute avec 5 cm<sup>3</sup> de la phase inférieure, on retrouve, après agitation et repos les volumes 1 et 5. De même, si l'on prélève 5 cm<sup>3</sup> de la phase supérieure et qu'on l'ajoute avec 1 cm<sup>3</sup> de la phase inférieure, on retrouve, après agitation et repos les volumes 5 et 1. Les deux phases sont donc bien immiscibles entre elles.

Dans ces conditions, on déduit par l'analyse la composition de chacune des phases; que l'on pourra alors reconstituer séparément pour opérer toutes les opérations d'extraction, purification, ou autres.

De très nombreux systèmes d'I.A. sont réalisables. On a déjà observé que les possibilités d'I.A. avec l'eau et les liquides miscibles à l'eau étaient d'autant plus grandes que les termes en étaient plus élevés.

De même, il paraît, en règle générale, que les facultés d'immiscibilité eau-solvant miscible à l'eau dépendaient en grande partie de la plus ou moins grande affinité pour l'eau des solides qui y sont solubles. Mais cette règle n'est pas absolue, d'autres considérations pouvant intervenir comme la faible solubilité du solide dans l'hydrosolvant, etc. Le tableau de l'exemple B, ci-après, dans lequel sont réunis environ 70 cas différents, témoigne du très grand nombre de possibilités de réalisation d'I.A.

EXEMPLE B. — Exemples de possibilités d'immiscibilités artificielles sauf indications

Facilité croissante  
↓

EAU	CARBONATE de K	HYPOSULFITE de Na	SULFATE d'ammonium	SULFATE de Mg SULFATE de Zn	CHLORURE de Mg CHLORURE de Ca Saccharose	CHLORURE de Na CHLORURE d'ammonium	CHLORURE de K CARBONATE de Na	SULFATE de N <sub>o</sub>	GLUCOSE	SULFATE d'Al	BICARBONATE de Na	SULFATE de K
+	X	X	O	O	O	O	O	O	O	O	X	O
Acide formique.....	X	X	O	O	O	O	O	O	O	O	X	O
Acide acétique.....	X	X	O	O	O	O	O	O	O	O	X	O
Alcool méthylique.....	+	< 1/4°	O	+	O	O	O	O	O	O	O	O
Alcool éthylique.....	+	+	+	+	O	O	O	O	O	O	X	O
Acide propionique.....	X	X	+	+	+	+	+	+	+	+	X	O
Acétone.....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	O	O
Alcool isopropylique.....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	O	O
Alcool propylique.....	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	O	O
Acide butyrique.....	X	X	+	+	+	+	+	+	+	+	X	+

Facilité croissante avec nb. C

Dans ce tableau, on a indiqué par un O les cas où l'immiscibilité n'est pas réalisée et par une croix les cas où elle est atteinte. Les cases où les constituants réagissent chimiquement l'un sur l'autre sont barrées.

Le tableau a été établi à la température ordinaire.

Dans certains cas, cependant, l'immiscibilité n'intervient qu'à une température supérieure qui est indiquée.

Le choix d'un système d'I.A. qui peut permettre une séparation optimum de deux substances données introduites dans ce système peut être inspiré par diverses considérations et l'exemple qui sera donné plus loin de la séparation des amino-acides peut servir de guide, mais le coefficient de sélectivité, c'est-à-dire le rapport entre les coefficients de partage de deux substances données dans un système d'I.A. envisagé comme opportun, n'est pas prévisible *a priori*; il existe, de plus, pour des substances qui paraîtraient voisines, des affinités imprévues, de même que des substances de caractères qui sembleraient plus éloignés doivent faire l'objet de recherches systématiques dans de nombreux systèmes, avant qu'on en découvre un qui satisfasse aux *desiderata* que l'on s'est imposés; de préférence, ces *desiderata* porteront sur la possibilité de séparer en un seul temps deux substances en recherchant pour l'une d'elles une absence de coefficient de partage au profit de la phase supérieure ou de la phase inférieure. Mais quand les substances sont extrêmement voisines, on devra se contenter d'un simple coefficient de sélectivité, lequel sera cependant suffisamment favorable dans la plupart des cas lorsque (comme par exemple dans le cas de la séparation de la leucine ou de l'isoleucine indiqué plus loin), les coefficients de sélectivité ayant d'autant plus de valeur pratique que le coefficient de partage des deux substances ou de l'une d'entre elles est voisin de l'unité.

Il convient donc de faire une étude préliminaire des coefficients de partage et pour cela il ne sera introduit dans les différents systèmes prospectés que des faibles quantités des substances à séparer (par exemple inférieure à 2 % du volume diphasique global soumis à l'essai), afin d'éviter que les coefficients de partage théorique ne soient modifiés par des propriétés perturbatrices, voire même constitutives des substances dans le système d'I.A. choisi. Sinon, l'équilibre devra être étudié comme plus haut en tenant compte de tous ces constituants, le coefficient de partage pouvant être alors modifié, ce qui sera obligatoire industriellement. Un exemple-type des modifications que peut apporter la substance traitée à la constitution d'un système d'I.A. et aussi au coefficient de partage peut être le cas du saccharose, introduit dans un équilibre : chlorure de calcium, eau, acétone.

Dans un tel système, le coefficient de partage du

saccharose, introduit dans les faibles proportions indiquées ci-dessus, est nul au préjudice de la phase supérieure, proportion que l'on peut représenter par le rapport  $O/n$ . Si l'on augmente les quantités de saccharose, on doit reconsidérer l'équilibre constitutif du système, cependant que le saccharose commence à passer dans la phase supérieure; à l'extrême, en effet, le saccharose forme avec l'eau et l'acétone une I.A. dans laquelle le saccharose est abondamment représenté dans les deux phases dans la proportion d'environ 1/5,4.

Entre ces proportions de 1/5,4 et de  $O/n$ , on peut réaliser divers équilibres où le saccharose et le chlorure de calcium sont en proportions variables et où l'on peut obtenir toute la gamme des coefficients de partage du saccharose entre ces deux extrêmes; ces diverses proportions de saccharose et de chlorure de calcium doivent d'abord faire l'objet d'une étude de constitution d'I.A. complexe réalisée suivant le mode du tableau I. Si l'on introduit dans ces équilibres un corps relativement voisin tel que l'acide ascorbique, on constate que les coefficients de partage de celui-ci, bien qu'évoluant dans le même sens, n'atteignent pas, et de loin, les différences observées pour le saccharose. On utilise ce phénomène pour modifier favorablement le coefficient de sélectivité de deux substances.

(Voir tableau, page 5)

Dans les exemples qui vont suivre seront successivement formulés :

1° Les rapports entre les trois constituants pour réaliser un équilibre type supposé non perturbé par les substances à séparer et en fait non modifié lorsque, comme il est dit plus haut, ces substances sont introduites en faibles quantités; puis

2° Les coefficients de partage des substances que l'on se propose de séparer, étant bien entendu que, du point de vue des systèmes présentés, comme des coefficients de partage obtenus, il ne s'agit pas nécessairement de décrire des conditions optima de séparation des substances envisagées.

*Exemple 1.* — Séparation de chlorure ferrique et du chlorure d'aluminium en solution (réaction acide).

Avec le système :

NaCl.....	0,20
Eau.....	1
Acétone.....	1,53

à 35 °C, le coefficient de partage est pour :

Le chlorure ferrique.....	$\frac{19}{1}$
Le chlorure d'aluminium.....	$\frac{O \text{ (traces)}}{N}$

*Exemple 2.* — Fractionnement dans les matières premières ou les extraits végétaux et animaux :

a. Cas de la purification de l'insuline : L'extrac-

PROPORTIONS	COMPOSITION GLOBALE DU SYSTÈME	COEFFICIENTS DE PARTAGE		COEFFICIENT DE SÉLECTIVITÉ Saccharose/ Acide ascorbique
		SACCHAROSE	ACIDE ASCORBIQUE	
Saccharose 4..... CaCl <sub>2</sub> 1.....	Saccharose 0,8..... CaCl <sub>2</sub> 0,2..... Eau 1..... Acétone 2,3.....	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{1,14}$	$\frac{1}{28}$
Saccharose 2..... CaCl <sub>2</sub> .....	Saccharose 0,55..... CaCl <sub>2</sub> 0,275..... Eau 1..... Acétone 2,06.....	$\frac{1}{58}$	$\frac{1}{36}$	$\frac{1}{42}$
Saccharose 1..... CaCl <sub>2</sub> 1.....	Saccharose 0,33..... CaCl <sub>2</sub> 0,33..... Eau 1..... Acétone 2,24.....	$\frac{1}{220}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{120}$
Saccharose 0,5..... CaCl <sub>2</sub> 1.....	Saccharose 0,31..... CaCl <sub>2</sub> 0,62..... Eau 1..... Acétone 2,45.....	$\frac{1}{660}$	$\frac{1}{3,6}$	$\frac{1}{183}$

tion des pancréas par les hydrosolvants aboutit, après filtration et concentration, à un mélange formé de substances solubles dans l'eau (sels, substances organiques, etc.), de pseudo-solutions (protéines, dont l'insuline, et substances apparentées) et de substances insolubles dans l'eau, en particulier lipides.

Toutes ces substances forment entre elles des associations complexes qui aboutissent à des intersolubilisations dont le résultat est de s'opposer en particulier à l'élimination des lipides, élimination absolument indispensable pour pouvoir poursuivre la purification de l'insuline par séparation d'avec les autres protéines.

L'association d'une démixion telle que eau-acétone, éther de pétrole, et d'une I.A. telle que sulfate d'ammonium-eau-acétone, aboutit à un système triphasique qui permet de séparer intégralement et en un seul temps, les protéines et lipides, les premières se répartissant entre la phase moyenne et la phase inférieure.

La constitution fondamentale d'un tel système est la suivante, par exemple :

SO <sub>4</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .....	0,3
Eau.....	1
Acétone.....	0,9
Éther de pétrole.....	0,6

Il se forme trois phases d'un volume de 0,86 environ chacune; la phase supérieure contient tous les lipides, et les protéines se répartissent en milieu

légèrement acide à pH entre 5 et 6 entre les deux phases, moyenne et inférieure, dans les proportions respectives d'environ 5/1.

b. Cas de la purification des substances contenues dans le tissu hépatique : On introduit la pulpe de foie très finement broyée dans un système triphasique analogue au précédent; la phase supérieure de teinte jaune d'or contient en particulier tous les lipides; dans la phase moyenne vert pâle et la phase inférieure opalescente brun-rouge se répartissent les substances qui, après purification, deviendront les extraits hépatiques purifiés.

c. Cas de pulpe végétale : On introduit dans un système triphasique analogue une pulpe de carotte finement broyée (ou on utilise l'eau de cette pulpe comme constituant aqueux de ce système).

On obtient dans la phase supérieure tout le carotène, cependant que tous les résidus insolubles se placent entre la phase moyenne et la phase inférieure (il en est de même dans les deux cas précédents).

d. Cas de l'extraction de la chlorophylle de la pulpe de feuille : La chlorophylle passe en totalité dans la phase supérieure.

Dans ces cas, un système triphasique rend de très grands avantages parce que le système d'I.A. fixe en quelque sorte l'eau, permettant à la démixion une efficacité maximum en un seul temps sans que l'opération doive être précédée de concentration ou suivie des longs épuisements habituels. De plus, en

attribuant à chacun des constituants d'une matière première la place qui lui convient dans chacune des phases en raison de leur affinité pour chacune d'elles, on évite les rétentions habituelles faites au préjudice du rendement et de l'économie industrielle par les masses gluantes parasites des extractions des matières premières biologiques. Enfin, la phase supérieure n'est plus souillée par des résidus de matières premières ou drèches, lesquels se placent entre la phase moyenne et la phase inférieure.

*Exemple 3. — Séparation d'acides-amino.*

Les acides-amino, en raison de leur grande parenté architecturale et de leurs fonctions chimiques principales similaires, peuvent servir d'exemples judicieux pour les séparations de corps voisins; en général, l'aisance de telles séparations dépend de la plus ou moins grande étroitesse de parenté des acides aminés que l'on désire séparer dans un mélange.

a. Cas de la séparation de deux acides-amino d'un même sous-groupe : diacides-amino acycliques tels la lysine et l'arginine, lesquelles comportent deux dissemblances, l'une concernant un  $\text{CH}_2$  situé dans la chaîne qui relie les trois fonctions principales et l'autre concernant la substitution d'une fonction guanidine par une fonction amine.

Avec le système :

$\text{SO}_4\text{Mg}$ crist. ....	0,50
Eau.....	1
Alc. isopropylique.....	0,62

à 30 °C et en milieu ammoniacal, environ N/10, les coefficients de partage sont :

Lysine.....	1/1,5
Arginine.....	1/7,2

b. Cas de la séparation de deux homologues ne différant que par un chaînon méthylène, mais ce chaînon se trouvant situé sur l'armature et en pratique éloignant deux fonctions principales carboxyliques : acide aspartique et acide glutamique.

Avec le système précédent, mais à pH 3,2, les coefficients de partage sont :

Acide aspartique.....	0/N
Acide glutamique.....	1/7,2

c. Cas d'une parenté plus étroite : glycocolle et alanine dont la différence de constitution porte sur un  $\text{CH}_3$  en chaîne latérale.

Avec le système :

$\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ .....	0,33
Fau.....	1
Éthanol.....	0,57

à 40 °C et à pH 6,8, les coefficients de partage sont :

Glycocolle.....	1/3,8
Alanine.....	1/1,8

d. Cas d'une parenté excessivement étroite; iso-

mérie portant sur un détail architectural d'une chaîne latérale : leucine isoleucine.

Avec le système :

$\text{CO}_2\text{Na}_2$ .....	0,250
Fau.....	1
Alc. Isopropylique.....	0,501

à 35° et en milieu constitutionnellement alcalin, les coefficients de partage sont les suivants :

Leucine.....	3,9/1
Isoleucine.....	1,45/1

e. On peut, de plus, à titre d'indications générales, montrer par l'exemple suivant que, dans la plupart des cas jusqu'ici étudiés, les coefficients de partage se modifient progressivement tout au long d'une série chimique donnée.

C'est ainsi que dans un système équilibré ClK (0.24), eau (1), isopropanol (0.91), à 45°, les coefficients de partage suivants ont été trouvés :

Glycocolle.....	1/77
Alanine.....	1/20
Valine.....	1/4,6
Isoleucine.....	1/2
Leucine.....	1/1,7

*Exemple 4. — Séparation de deux alcaloïdes de constitution voisine isoquinoléinique obtenues d'une matière première (extrait d'hydrastis) : berbérine et hydrastine à l'état de sulfates.*

Avec le système :

KCl.....	0,21
Eau.....	1
Alcool-n-propylique.....	0,89

à 45 °C et en milieu sulfurique environ N/10, les coefficients de partage sont :

Sulfate de berbérine.....	13/1
Sulfate d'hydrastine.....	4/1

*Exemple 5. — Séparation de deux glucosides à partir de leur matière première (aloès) : barbaloiné et isobarbaloiné.*

L'aloès est introduit dans le système suivant (à 35 °C) :

NaCl.....	0,20
Eau.....	1
Acétone.....	1,53

L'aloès se dissout en totalité (moins quelques flocons brunâtres qui demeurent à la surface de séparation des deux phases) en se répartissant dans les deux phases qui prennent chacune une teinte foncée mais de nuance différente; le coefficient de partage est de :

Barbaloiné.....	2,7/1 environ
Isobarbaloiné.....	1/1 environ

**Exemple 6.** — Extraction d'une hormone : adrénaline à partir d'un extrait de glande surrénale.

Le liquide de macération des surrénales par eau et hydrosolvant en milieu acide est filtré et concentré; le concentrat est introduit dans le système :

SO <sub>4</sub> Mg.....	0,50
Eau.....	1
Alc. isopropylique.....	0,62

le coefficient de partage à 30 °C à pH 5,8 est de 1/2,5.

**Exemple 7.** — Vitamines B1 et B2.

Avec le système SO<sub>4</sub>Mg-eau-alcool isopropylique comme précédemment à 30 °C et à pH 3,8, le coefficient de partage est pour :

Vitamine B1.....	1 1/4
Vitamine B2.....	N/O (traces)

# RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet des perfectionnements aux procédés de séparation de substances ou de mélanges de substances, plus spécialement de purification de substances, procédé du type dans lequel on introduit cette ou ces substances dans un système liquide à deux phases, obtenu par mise en présence de deux liquides miscibles entre eux et d'un solide soluble dans un des liquides et insoluble dans l'autre, perfectionnements portant sur les points suivants :

1° On détermine les proportions relatives optima du solide et des deux liquides à partir de la moyenne entre les volumes relatifs, d'une part, de solutions de concentrations décroissantes du solide dans le liquide solubilisant et, d'autre part, de l'autre liquide conduisant à un équilibre déterminé choisi comme standard;

2° On détermine les proportions relatives optima du solide et des deux liquides à partir de la moyenne entre les volumes relatifs de chaque mélange des deux liquides pour lequel l'introduction en quantités croissantes du solide conduit à un équilibre déterminé choisi comme standard;

3° On utilise la moyenne entre les résultats des deux déterminations précédentes;

4° On prépare chaque phase indépendamment à partir de l'analyse de chacune figurant dans le système déterminé par le processus ci-dessus;

5° L'équilibre standard choisi est celui correspondant à l'égalité des phases;

6° On constitue un système à  $n$  phases en mettant en présence au moins  $n$  liquides non miscibles entre eux et au moins un solide soluble dans un seul des liquides;

7° On utilise le procédé pour la séparation du chlorure ferrique et du chlorure d'aluminium, le système à deux phases étant constitué par de l'eau, de l'acétone et du chlorure de sodium;

8° On utilise le procédé pour la séparation de l'acide ascorbique d'avec le glucose et le saccharose qui l'accompagnent dans les matières premières végétales, le système à deux phases étant constitué par de l'eau, de l'acétone et du chlorure de calcium;

9° On utilise le procédé pour la purification de l'insuline provenant des extraits de pancréas, le système comportant alors trois phases constituées par de l'eau, de l'acétone, de l'éther de pétrole et du sulfate d'ammonium;

10° On utilise le procédé pour la purification des substances contenues dans le tissu hépatique, le système triphasique étant le même que précédemment;

11° On utilise le procédé pour l'extraction du carotène de la pulpe de carotte, le système triphasique étant le même que précédemment;

12° On utilise le procédé pour l'extraction de la chlorophylle de la pulpe de feuilles, le système triphasique étant le même que précédemment;

13° On utilise le procédé pour la séparation de la lysine et de l'arginine, le système étant constitué par de l'eau, de l'alcool isopropylique et du sulfate de magnésium;

14° On utilise le procédé pour la séparation de l'acide aspartique et de l'acide glutamique, le système étant le même que précédemment;

15° On utilise le procédé pour la séparation du glycocolle et de l'alanine, le système étant constitué par de l'eau, de l'éthanol et du sulfate d'ammonium;

16° On utilise le procédé pour la séparation de la leucine et de l'isoleucine, le système étant constitué par de l'eau, de l'isopropanol et du carbonate de sodium;

17° On utilise le procédé pour séparer successivement le glycocolle, l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine, le système étant constitué par de l'eau, de l'isopropanol et du chlorure de potassium;

18° On utilise le procédé pour séparer la berbérine, et l'hydrastine, sous forme de leurs sulfates, le système étant le même que précédemment;

19° On utilise le procédé pour séparer la barbaloine et l'isocarbaloine à partir de l'aloès, le système étant constitué par de l'eau, de l'acétone et du chlorure de sodium;

20° On utilise le procédé pour extraire l'adrénaline à partir d'un extrait de glande surrénale, le système étant constitué par de l'eau, de l'isopropanol et du sulfate de magnésium;

21° On utilise le procédé pour séparer la vitamine B1 et la vitamine B2, le système étant le même que précédemment.

MICHEL COMAR.

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD et G. HOUSSARD.



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox**